

공개특허 제1999-36861호(1999.05.25.) 1부.

특 1999-0036861

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07C 403/00

(11) 공개번호 특 1999-0036861  
(43) 공개일자 1999년 05월 25일

(21) 출원번호	10-1998-0041663	(11) 공개번호	특 1999-0036861
(22) 출원일자	1998년 10월 02일	(43) 공개일자	1999년 05월 25일
(30) 우선권주장	97117192.1 1997년 10월 03일 EPO(EP)		
(71) 출원인	에프. 호프만-라 로슈 에이지 스위스 체하-4070 바젤 그륀짜이스트라쎄 124		
(72) 발명자	크라이엔켈 파울 스위스 체하-4125 리헨 크리쇼나베그 69 투단 페터 스위스 체하-4058 바젤 루엠링거스트라세 31 루돌프 베르너 스위스 체하-4125 리헨 벤켄스트라세 42		
(74) 대리인	김정세, 정성구		

상시청구 : 없음

(54) 카로티노이드의 제조방법

요약

본 발명은 모든 반응물 및 이에 의해 제조되는 카로티노이드가 둘다 반응 매질에 그다지 용해되지 않는 방식으로 극성 반응 매질 중에서 위티그(Wittig) 반응을 실시하는 것을 포함하는, 위티그 반응에 의해 카로티노이드를 제조하는 광범위하게 적용되는 방법에 관한 것이다. 특히 적합한 반응 매질은, 약 30부피% 이하의 앙의 물 첨가시에 단상으로 잔류하고 형성된 산화 트리아릴포스핀이 잘 용해되도록 하는 독성 면에서 해가 없는 극성 용매(혼합물)이다. 저금 알코올과 아세톤이 단독 용해로서 다른 용매 및/또는 물과의 혼합물로서 특히 적합하다. 이 방법에 의해 더욱 높출된 반응 혼합물을 사용할 수 있고 용매의 재생 및 일반적으로는 반응 절차를 단순화할 수 있고, 할로겐화 탄화수소와 같은 독성 면에서 허용할 수 없는 용매를 사용하지 않을 수 있다.

영세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

카로티노이드는, 자연에 널리 분포되어 있고 매우 흥미로운 특성을 갖는 물질 종류이다. 따라서, 공업적으로 실현가능한 합성법에 커다란 관심이 있어왔다. 위티그 반응은 각 풀리엔 쇄의 형성에 매우 중요한 역할을 한다. 위티그 반응은 광범위하게 연구되어 왔으며 공업적으로도 이용된다.

카로티노이드(중간물질 및 최종 생성물), 예를 들어 키로틴과 크산토필은 대부분의 용매에 잘 용해되지 않는 일반적으로 원하는(전체-) 형태로 존재한다. 방향족 탄화수소와 특히 할로겐화 저금 지방족 탄화수소(예: 클로로포름과 염화메틸렌)는 카로티노이드를 충분히 용해시킬 수 있기 때문에 용매로서 특정한 특수 위치를 차지하며, 지금까지 바람직하게는 상기 목적으로 사용되어 왔다. 그러나, 현재는 공지되어 있는 임종된 이유로 인해 상기 용매의 허용성이 감소되어서 불리하다. 또한, 카로티노이드는 비회학량론적 양으로 용매를 혼입시키는 전형적인 특성을 갖는다. 전술한 용매의 잔가는 모든 곳에서 동일하지는 않은 엄격한 규정에 적용된다. 그러나, 카로티노이드의 혼합성은 종종 치명적일 수 있다. 혼입된 미량의 용매를 제거하는 것은 어렵고 일반적으로는 분해가 시작된 후에만 이루어질 수 있다.

공지된 공업적 공정은 다음과 같은 하위 그룹으로 나누어질 수 있다:

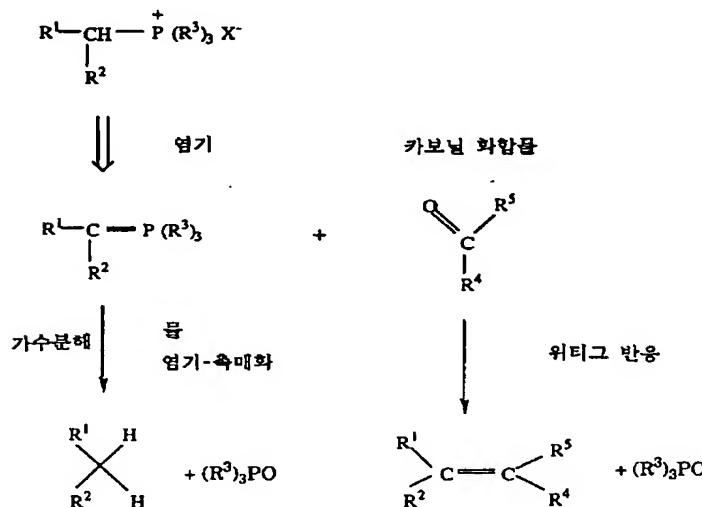
- 1) 균질 공정: 추출물과 생성물이 전체 반응동안에 용매에 남아있다. 최종 생성물의 단리는 전형적으로는 이성체화 단계와 결합되는 침전에 의해 수행한다.
- 2) 2상 공정: 필요한 염기를 첨가한 유기 용매에 추출물을 용해시킨다. 후처리를 위해 상기 상들을 서로 분리하고 유기상을 1) 단계와 유사하게 후처리한다:
- 3) 불균질 공정: 추출물을 용해되지 않은 형태로 사용한다. 그러나, 두명한 용액이 반응중에 적어도 일시

적으로 발생한다. 반면에, 실제 반응동안 또는 반응후에 반응이 용액 및 생성물 침전물로서 개시되는 반대 양태도 있다.

위티그 반응은 일반적으로 염기 조건하에서 또는 적어도 산-결합 물질의 존재하에서 실시한다. 1당령의 산화 트리페닐포스핀이 위티그 반응의 폐기 생성물로서 늘 발생되며, 이를 반응 혼합물로부터 분리해야 한다. 용매의 선택은 후처리시에 결정적인 영향을 미친다.

위티그 반응의 경우에 일반적으로 발생하는 가장 중요한 부반응은 포스포늄 염의 가수분해이며, 하기의 반응식 1을 참고한다.

반응식 1



상기 반응식 1에서,  $\text{R}^1$ 과  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^4$ 와  $\text{R}^5$ 는 각각 수소, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알케닐기 또는 아릴기 (예: 폐닐기)를 나타내고,  $\text{R}^1$ 과  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^4$ 와  $\text{R}^5$ 의 두 부호중 최대 하나만이 수소일 수 있고,  $\text{R}^3$ 은 아릴, 바람직하게는 폐닐이고,  $\text{X}$ 는 음이온, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 살피아트 또는 아세테이트를 나타낸다.

$\text{R}^3$ 을 함유하므로,  $(\text{R}^3)_3\text{PO}$ 는 바람직하게는 산화 트리페닐포스핀을 나타낸다. 특히 카보닐 화합물은 카로티노이드 화학분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 디알데하이드를 비롯한 알데하이드 및 케톤이고, 바람직하게는 알데하이드이다. 2,7-디메틸-2,4,6-옥타트리엔-1,8-디알(‘ $\text{C}_{10}$ -디알’)은 전형적으로 사용되는 디알데하이드의 예이다. ‘포스포늄 염’이란 카로티노이드의 합성에 전형적으로 사용되며, 따라서 당해 분야의 숙련자들에게 충분히 공지되어 있는 것임을 미친가지로 이해한다. 적절한 위티그 반응의 다수 애가 문헌 [‘Carotenoids’, Ed. Otto Isler, Birkhäuser Basel 출판, 1971 및 ‘Carotenoids, Volume 2: Synthesis’, Ed. G.Britton, S.Liaaen-Jensen and H.Pfander, Birkhäuser Basel 출판, Boston Berlin, 1996]에 포함되어 있다.

전술되어 있고 반응식 1에 나타난 부반응을 방지하기 위하여, 염기의 강도, 혼수량 및/또는 반응온도는 기재에 따라 각 경우에 매우 광범위한 범위에서 변할 수 있다. 따라서, 용매인 물에서 위티그 반응을 수행하는 것이 공지된 반면, 다른 경우에서 반응은 물을 전혀 험유하지 않고 수행되어야 한다. 염기 강도 및/또는 온도를 증가시킴에 따라 가수분해는 비교적 더욱 신속해지며, 따라서  $-30^\circ\text{C}$  내지 실온의 온도가 종종 바람직하지만, 보다 높은 온도가 유리하게 사용되는 경우가 있다. 또한, 기재에 따라 카로티노이드의 이성체화 반응은 전형적으로 보다 높은 온도에서 이루어진다.

위티그 반응은 모든 비산성 용매에서 실질적으로 수행될 수 있다. 포스포늄 염과 반응할 수 있는 아세톤 조차도 종종 성공적으로 사용되어 왔다.

위티그 반응의 전술된 공자의 실시양태는 단점과 같다. 특성 면에서 가장 바람직한 용매는 물, 지금 일컫는 아세톤, 아세트산 및 다른 유기산 애스테르이다. 상기 용매는 일반적으로 카로티노이드를 용해시킬 수 있는 매우 바람직하지 않은 특성만을 가지며, 상기 용매중 유기 용매가 선택적으로 물과 결합될 수 있다. 따라서, 물질의 반응 절차가 종종 사용된다. 이의 실례가 유럽특허 공개공보(EP) 제 0733619호에 있다. 그 한계점이 상기 유럽특허 공개공보에 특히 명백하게 나와있다. 메탄올 또는 에탄올과의 추출물을 실질적인 농도로 수득하기 위하여, 성분 둘다 먼저 가온 도중에 용해되어야 하며, (하나의 기술로서) 추출물은 이성체 혼합물로서 사용되어야 한다. 실제 위티그 반응은 상기 예에서 보다 낮은 온도를 필요로

하므로, 이후에 반응 혼합물을 냉각시켜야 한다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 전술된 문제를 방지하면서 광범위하게 상이한 구조의 카로티노이드(중간물질 뿐만 아니라 최종 생성물도 포함)를 제조할 수 있게 하는 회학적으로 및 공업적으로 광범위하게 적용가능한 공정이다. 이 공정은 모든 반응물 및 이로써 제조된 카로티노이드 둘다가 반응 매질에 거의 용해되지 않는 방식으로 극성 반응 매질중에서 카로티노이드의 제조에 사용되는 위터그 반응을 수행하는 것을 포함한다.

#### 발명의 구성 및 작용

본 발명은 모든 반응물 및 이에 의해 제조되는 카로티노이드가 둘다 반응 매질에 그다지 용해되지 않는 방식으로 극성 반응 매질중에서 위터그(Wittig) 반응을 실시하는 것을 포함하는, 위터그 반응에 의해 카로티노이드를 제조하는 광범위하게 적용되는 방법에 관한 것이다.

각 극성 반응 매질로서, 약 30부피% 이하의 양의 물(첨가시에 단상으로 잔류하고 형성된 산화 트리아릴포스핀을 잘 용해시킬 수 있는 특히 독성 면에서 해가 없는 극성 용매 또는 용매 혼합물이 적합하다. 단독 용매로서 사용되거나 또는 다른 용매 및/또는 물과의 혼합물로서 사용될 수 있는 저급 알칸올과 아세톤이 상기 목적에 특히 적합하다. 이들 특히 적합한 극성 용매를 사용할 경우, 추가의 극성 용매를 또한 사용할 수 있다. 예컨대, 극성 에스테르, 특히 포름산 메틸 에스테르, 포름산 에틸 에스테르, 아세트산 메틸 에스테르, 아세트산 에틸 에스테르, 탄산 메틸 에스테르, 탄산 에틸 에스테르, 메틸에틸케톤, 3급 부틸 베틸 에테르 및 디메틸포름아미드가 고려된다. 이러한 추가적인 극성 용매는 또한 다른 용매와의 혼합물로서도 사용될 수 있다. 모든 경우에, 전술된 극성 용매 다수로 이루어진 반응 매질은 단상이어야(균질해야) 한다.

본 발명에 따른 공정은 반응물(예: 각각의 카보닐 화합물 및 각각의 포스포늄 염)과 이로써 제조된 카로티노이드가 반응 매질에 거의 용해되지 않는 반면, 반응시에 형성된 산화 트리아릴포스핀, 특히 산화 트리페닐포스핀이 용액중에 진화하는 방식으로 실시된다. 놀랍게도, 충분한 수율 및 양호한 최종 생성물의 질이 상기 방식으로 수행된 공정의 결과로서 수득될 수 있다.

본 발명에 따른 상기 정의된 공정의 범위에서, '둘다 거의 용해되지 않는' 이란 용어는 상기 공정에서 투명한 용액이 반응 및 정제를 비롯한 후처리 동안에 어떠한 때에도 존재하지 않을을 의미하는 것으로 이해된다. 하니 이상의 추출물, 발생활 수 있는 중간물질 및 목적한 최종 생성물이 헌탁액 또는 슬러리로서 존재한다. 반응물 또는 생성물(카로티노이드)에 따라 그 중량의 최대 10%가 용액에 존재한다. 전형적으로, 이러한 분해도는 단지 약 0.5 내지 약 2중량% 정도에 이른다. 일부 경우에 분해도는 심지어 0.5중량% 미만일 수 있다.

또한, '알칸올' 이란 용어는 탄소수 1 내지 6개, 특히 1 내지 4개의 알칸올로 이해되며, 그 예는 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올이다. 본 발명의 범위에서 상기 알칸올 몇몇과 다른 알칸올의 혼합물 또는 상기 알칸올 하나 이상과 아세톤의 혼합물이 임의의 원하는 개수의 극성 용매 및 임의의 원하는 혼합물 비를 특징으로 할 수 있다. 물이 존재하는 경우(하니 이상의 저급 알칸올 및/또는 아세톤의 수성 혼합물의 경우), 전술한 극성 유기 용매 중 혼합 비는 원하는대로 변할 수 있다. 후자의 경우에, 수성 유기 용매의 총 부피에 대한 물의 부피량은 보통 약 30% 이하, 바람직하게는 20% 이하이다. 탄산 메틸 에스테르 또는 탄산 에틸 에스테르는 각각 디메틸 카보네이트 또는 디에틸 카보네이트이다. 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올은 고려중인 모든 극성 용매중에서 바람직하다.

본 발명에 따른 공정은 단순(1단계) 위터그 반응에 대해서 적용할 뿐만 아니라 중간물질을 단리시키지 않고 포스포늄 염 2당량을 대칭적인 디알데히드와 한단계로 반응시킬 때에도 적용한다. 이 절차를 본원에서 '이중 위터그 반응'이라고 지칭한다.

다른 측면에서, (이중) 위터그 반응이 수행될 때에 반응 온도, 압력 및 자속시간에 대해 표준 반응 조건을 적용한다. 또한, 생성물을 단리시키기 위해 반응 완료후에 수득되는 혼합물의 후처리 및 필요시에 수행될 수 있는 생성물의 정제는 특정한 측정을 필요로 하지 않는다.

본 발명에 따른 공정은 카로티노이드, 특히 [5-(4-히드록시-2,6,6-트리메틸-1-시클로헥세닐)-3-메틸-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드 및 2,7-디메틸-2,4,6-옥타리인-1,8-디알( $C_{10}$ -디알)을 출발물질로 하여 생성된 제이진탄: [3,7,11-트리메틸-도대실-2,4,6,10-트리아리에닐]-트리페닐포스포늄 클로라이드 또는 아세테이트, 특히 (2E/Z, 4E, 6E, Z) 이성체 및  $C_{10}$ -디알을 출발물질로 하여 생성된 라이코핀: [3-메틸-5-(2,6,6-트리메틸-1-시클로헥세닐)-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드, 특히 (2E,4E) 이성체, 및  $C_{10}$ -디알을 출발물질로 하여 생성된 카로탄: [5-(2,6,6-트리메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)-3-메틸-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드, 및  $C_{10}$ -디알을 출발물질로 하여 생성된 칸타진탄: [5-(4-히드록시-2,6,6-트리메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)-3-메틸-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄 브로마이드, 특히 (E) 이성체, 및  $C_{10}$ -디알을 출발물질로 하여 생성된 아스탄진탄: [3-에폭시카보닐-부트-2-에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드 및/또는 브로마이드, 특히 (E) 이성체, 및  $C_{10}$ -디알을 출발물질로 하여 생성된 크로세틴 디에틸 에스테르: 3-히드록시-12'-아포-β-카로틴-12'-알, 특히 (R) 이성체, 및 [3-에폭시카보닐-부트-2-에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드, 특히 (E) 이성체를 출발물질로 하여 생성된 3-히드록시-8'-아포-β-카로틴-8'-오산 에틸 에스테르: [3-포르밀-부트-2-에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드의 디메틸 아세탈, 특히 (E) 이성체, 및 β-아포-8'-카로틴알을 출발물질로 하여 생성된 β-아포-4'-카로틴알: [3-포르밀-2-부대닐]트리페닐포스포늄 클로라이드의 디메틸 아세탈, 특히 (E) 이성체, 및 β-아포-4'-카로틴알을 출발물질로 하여 생성된 물루라로탄 알데히드: [7-포르밀-3,7-디메틸-2,4,6-트리에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드의 디메틸 아세탈 및  $C_{10}$ -디알을 출발물질로 하여 생성된 디아포-4,4'-카로틴디알: β-아포-10'-카로틴알 및 (1-에폭시카보닐에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드를 출발물질로 하여 생성된 β-아포-8'-카로티노산 에틸 에스테르: β-아포-12'-카로틴알 및 [3-에폭시카보닐-부트-2-에닐]트리페닐포스포늄 클로라

이드. 특히 (E) 이성체를 출발물질로 하여 생성된  $\beta$ -이포-8'-카로티노산 에틸 에스테르:  $\beta$ -이포-8'-카로틴알 및 [7-에톡시카보닐-3,7-디메틸-2,4,6-헵타트리에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드로부터 몰루리로딘 에틸 에스테르에 의해 개시된 몰루리로딘: 및  $\beta$ -이포-12'-카로틴알 및 [7-에톡시카보닐-3,7-디메틸-2,4,6-헵타트리에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드를 출발물질로 하여 생성된 뉴로스포라잔틴 에틸 에스테르( $\beta$ -이포-4'-카로티노산 에틸 에스테르)를 제조하기 위한 모든 위티그 반응에 대체로 적합하다.

본 발명에 따른 공정은 하기에 기재된 큰 실질적인 이점을 갖는다.

더욱 농축된 반응 혼합물(이전에 사용된 것보다 소량의 용매가 필요함)을 사용하여 처리할 수 있으며, 농도는 단지 교반등의 감소에 의해서만 제한된다. 이에, 공간/시간 수율은 실질적으로 향상된다. 또한, 특히 용해도를 증가시키는 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란과 메틸렌 클로라이드를 첨가할 필요가 없으므로 용매 재생이 간편해진다.

최적의 단순 반응 절차는 반응이 배치 공정으로 이루어지거나 연속 공정으로 이루어져야 하는지에 관계없다.

할로겐화 용매를 전혀 사용하지 않고, 특성 면에서 허용가능한 극성 용매, 예컨대 바람직한 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올에 대한 제한이 완전히 없어진다.

본 발명에 따른 반응 절차는 생성물이 침전되기 전에 축출물이 완전히 용액화될 때에만 충분한 수율 및 높은 질의 생성물이 예상된다는 고전적인 용법과 모순된다. 이는, 카로티노이드의 경우에 상기 종류의 물질이 비화학학률로 적으로 흡입되기 쉽고 카로티노이드 부산물이 공통의 구조적 특징 때문에 재결정화에 의해 만족스럽게 분리될 수 없기 때문에 더욱 놀랍다.

많은 시판중인 중요한 카로티노이드의 경우, 힙성 경로는 이중 위티그 반응에 2개의  $C_{15}$ -위티그 염 및  $C_{10}$ -디알을 포함하여 사용된다. 이 경로의 단점은 주로 거의 모든 할로겐화 용매에서 상기 성분이 불충분하게 용해되는 것이다. 저급 일간율중  $C_{25}$ -중간율질의 용해도가 또한 낮으며, 생성물은 거의 용해되지 않는다. 따라서, 이후의 불균질 반응 절차가 생성물의 수율이나 질적인 면에서 불이익을 주지 않는다는 것은 매우 놀라운 일이다.

더욱이, 기재되어 있는 각종 위티그 반응을 고려할 때, 표준 반응 절차가 상기 각종 구조( $C_{20}$  내지  $C_{50}$ )의 카로티노이드의 합성에 꽤 성공적이었음이 놀랍다.

본 발명은 하기의 실시예에 의해 설명된다.

#### 실시예 1

##### (전체 E)-제이잔틴의 제조방법

에탄올 490mL중 [5-(4-히드록시-2,6,6-트리메틸-1-시클로헥세닐)-3-메틸-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드 32.08g(95.8%, 2.03당량) 및 2,7-디메틸-2,4,6-옥타트리엔-1,8-디알( $C_{10}$ -디알) 4.92g(1당량)을 내부 온도계, 교반기 및 환류 연결기를 갖춘 500mL들이 4-목 설운화 플라스크에 넣고, 교반하여 -10°C까지 냉각시켰다. 에탄올 50mL중 수산화나트륨 3.60g의 용액을 교반하여 -10°C에서 생성된 황색 혼탁액에 적가하고, 이어서 반응 혼합물을 1시간동안 -10°C에서 교반하였다. 30분 이내에 약 80°C의 내부온도로 가열한 후, 생성을 혼탁액을 이후 17시간동안 환류 온도에서 가열하였다. 이어서, 0°C까지 냉각시키고, 추가로 1시간동안 교반하고, 이와 같이 수득된 제이잔틴을 흡입 어과로 단리시켰다. 그 다음, 필터 케이크를 에탄올로 충분히 세척한 후에 물을 사용하여 중성 염을 제거하였다.

결정물을 강입하에서 약 16시간동안 100°C/40mbar(4kPa)에서 건조시켰다.

이러한 방식으로, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 따라 99%보다 많은 제이잔틴 함량을 갖는 결정성 (전체-E)-제이잔틴 16.0g을 수득하였다. 수율은 93.7%( $C_{10}$ -디알 기준)이었다.

#### 실시예 2-12

여러 추가적인 위티그 반응과 하기 표 1에 제시된 기술을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 수행하였다.  $C_{10}$ -디알을 30mmol의 배치량으로 각 실시예에서 사용하였다. 하기 표는 각종 악자를 포함하며, 그의 의미는 표 이후에 나오는 주에 제공되어 있다(통상적인 화합물 및 그 밖의 유사한 용어는 상세한 설명이 필요 없다).

[표 1]

실시예	포스포늄염 (P염)	P염 당량	용매	1mL중 용매량	용매중 염기	염기첨가: 시간(h):온도(°C)	후속반응: 시간(h):온도(°C)	분해: 시간(h):온도(°C)	중량 수율 (%)	전체 이성체 함량(%)
2	제이닐. $Cl^-$	2.03	iPrOH	240	MeOH중 NaOMe	0.5:-10	5: -10~30	16:80	94.9	100
3	리코필. $Cl^-$	2.23	EtOH	277	EtOH중 NaOEt	2.5:10	1:22	24:80	65.6	99.9
4	리코필. $-OCOCH_3$	2.23	iPrOH	166	MeOH중 NaOMe	3:70	0.5:70	4:100	83	99.9

5	카로테닐, -COCH <sub>3</sub>	2.20	EtOH, 97.5%	408	EtOH중 NaOH	5:10	1:22	16:80	90	98.2
6	카로테닐, Cl <sup>-</sup>	2.12	EtOH, 98%	355	EtOH중 NaOH	5:10	1:30	4:80	94.3	99.5
7	칸테닐, Cl <sup>-</sup>	2.28	MeOH	160	MeOH중 NaOH	2.5:10	3.5:30	2:60	88.4	96
8	아스테닐, Br <sup>-</sup>	2.23	EtOH	60	산화부틸 렌(조기)	-:80	18:	-	89.6	94.6
9	아스테닐, Br <sup>-</sup>	2.27	MeOH	400	MeOH중 NaOH	2.5:-10	2:10	16:20	94.9	93.1
10	아스테닐, Br <sup>-</sup>	2.28	MeOH	160	MeOH중 NaOMe	2.2:-10	3:30	2:60	98.2	93.5
11	아스테닐, Br <sup>-</sup>	2.27	MeOH	400	MeOH중 NaOH	2.5:0	2:10	1:20	92.7	89
12	C <sub>5</sub> -위티그 에스 테르, Cl/Br <sup>-</sup> (60:40)	2.20	EtOH	290	EtOH중 NaOEt	0.25:22	12:22	10:110	80.9	97.6

조  
제아닐: [5-(4-히드록시-2,6,6-트리메틸-1-시클로헥세닐)-3-메틸-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄  
리코필: [(2E,4E,6E,Z)-3,7,11-트리메틸-도데카-2,4,6,10-테트라에닐]트리페닐포스포늄  
카로테닐: [(2E,4E)-3-메틸-5-(2,6,6-트리메틸-시클로헥세닐)-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄  
칸테닐: [5-(2,6,6-트리메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)-3-메틸-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄  
아스테닐: [(2E,4E)-5-(4-히드록시-2,6,6-트리메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)-3-메틸-2,4-펜타디에닐]트리페닐포스포늄  
C<sub>5</sub>-위티그 에스테르: [(E)-3-에톡시카보닐-부트-2-에닐]트리페닐포스포늄  
MeOH, EtOH, iPrOH: 메탄올, 에탄올(무수), 이소프로판올  
NaOMe, NaOEt: 메톡시화 나트륨, 에톡시화 나트륨

### 실험 13

#### (R)-3-히드록시-8'-아포-β-카로틴-8'-오산 에틸 에스테르의 재조방법

슬윤 (R)-3-히드록시-12'-아포-β-카로틴-12'-알(건조 중량으로 계산시 32.86g, 0.0896mol)을 온도계, 교반기 및 아르곤 기화 장치를 갖춘 1ℓ들이 거위목 흡입 플라스크에 있는 이소프로판을 200mℓ에 헌탁시켰다. [(E)-3-에톡시카보닐-부트-2-에닐]-트리페닐포스포늄 클로라이드 57.13g(0.1345mol)와 메틸화 나트륨 7.26g(0.1345mol)을 교반기에 아르곤으로 기화시키면서 깔때기로 프루트에 흡과시켜 첨가하고, 이소프로판을 220mℓ으로 행구어서 암적색 혼탁액을 제공하였다. 이어서, 반응 혼합물을 55°C의 오일 욕에서 약 50°C의 내부 온도까지 가열시키고, 박증 크로마토그래피(TLC)로 반응을 관측하면서 약 2%시간동안 교반하였다. 후처리를 위해, 물 411mℓ와 아세트산 384mℓ의 혼합물을 첨가하고, 이어서 형성된 암적색 혼탁액을 100°C의 오일 욕에서 판류 온도까지 가열시켰다. 혼탁액을 살기 온도에서 추가로 약 80분동안 교반하였다. 이어서, 혼탁액을 실온까지 냉각시키고 추가로 1시간동안 교반하였다.

조 생성물을 단리시키기 위해, 혼탁액을 거위목 흡입 어과 플라스크에서 흡입 어과시키고, 필터 케이크를 수성 이소프로판올(1:1 혼합물)로 세척하였다.

생성물을 이성체화시키기 위해, 필터 케이크를 약한 질소 스트림 하에서 거위목 흡입 필터 플라스크의 물 500mℓ에 혼탁시켰디(프루트 이용함). 혼합물을 125°C로 가열된 오일 욕을 사용하여 환류 온도까지 가열시켰다. 용매 50mℓ를 단계 응축기상에서 30분 이내에 증류시키고, 내부 온도를 85에서 98°C로 증가시켰다. 이후, 응축기를 다시 환류 응축기로 설치하고 혼합물을 98°C의 내부 온도에서 격렬하게 교반하여 강한 빌포체 형성을 억제하였다. 환류 온도에서 16시간후, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 거위목 흡입 어과 플라스크에서 흡입 어과시키고 물로 세척하였다. 이후에, 생성된 결정을 -20°C에서 이세톤으로 세척하였다.

정제시키기 위해, 필터 케이크를 거위목 흡입 어과 플라스크의 이세톤 850mℓ에 혼탁시키고, 환류 온도에서 응해시켜서 거의 두명한 용액을 제공하였다. 오일 욕을 제거한후, 혼합물을 교반기에 활성 냉각없이 냉각시켰다. 반쪽이는 결정물을 약 45°C에서 결정화시켰다. 이후에, 혼합물을 냉각시키고, 0°C에서 3시간동안 교반시킨후 흡입 어과하고, 20°C에서 아세톤으로 매회 50mℓ를 사용하여 2회 세척하였다. 결정물을 진공 건조 오븐에서 50°C로 약 6시간동안 건조시켰다. 이러한 방식으로 외인색의 반쪽이는 결정으로서 원하는 생성물 26.91g을 수득하였다. 이는 (R)-3-히드록시-12'-아포-β-카로틴-12'-알을 기준으로 할 때 63% 수율에 해당한다. HPLC에 따르면, 순도는 98.2%이었다.

실시예 14β-아포-4'-카로틴일의 제조방법

(E)-3-포르밀-부트-2-에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드의 디메틸 아세탈을 제조하기 위해, 상기 포스포늄 염 72.73g(0.1891mol)을 마그네틱 교반기와 아르곤 기화 장치를 갖춘 500mL들이 둥근바닥 플라스크에 넣고, 메탄을 100mL로 처리하였다. 교반하에 약 25°C에서 메틸 오르토포르메이트 22.7mL(0.2080mol)과 메탄올 중 p-몰루엔설폰산의 4.59% 용액 3.55mL(산 0.0009mol)을 참가하였다. 혼합물을 25°C에서 교반하여, 결정이 신속히 용액화되게 하였다. 임갈색 반응 용액을 1시간 더 교반시킨 다음, 28.82%의 메틸화 나트륨 용액 0.41mL(염기 0.0022mol 함유)으로 알칼리성으로 만들었다.

위티그 반응을 수행하기 위해, β-아포-8'-카로틴알 75g(0.18mol)을 교반기, 응축기, 온도계, 자동 공급 장치(도시마트) 및 아르곤 기화 장치를 갖춘 2.5L들이 설포화 플라스크에 넣었다. 이어서, β-아포-8'-카로틴일을 무수 이소프로판을 900mL에 혼탁시키고, 생성된 적색(그다지 점성있지 않음) 혼탁액을 70°C까지 가열시켰다. 이전 공정 단계로부터 새로 제조된 알칼리성 아세탈 용액을 참가하고, 무수 이소프로판을 100mL로 행구었다. 이어서, 메틸화 나트륨 용액 38.99mL(염기 0.2080mol 함유)을 도시마트를 이용하여 30분이내에 공급하였다. 이후에, 혼합물을 70°C에서 추가로 1시간동안 교반한후, 0.5N 황산 342.3mL(산 0.0858mol)을 도시마트를 이용하여 1시간이내에 70°C에서 공급하였다. 이후, 오일 욕을 물 욕으로 바꾸고, 0.5N 수산화나트륨 용액 342.3mL(염기 0.1711mol)을 도시마트를 이용하여 15분 이내에 첨가하므로써 반응 혼합물을 25°C까지 냉각시켰다. 적갈색 결정 슬러리를 추가로 60분동안 교반한후, 여과지를 갖는 슬롯 유리 흡입 필터위에서 여과시키고, 필터 케이크를 매회 이소프로판을 340mL로 2회 및 매회 털이온수 340mL로 3회로 차례로 세척하였다. 이와 같이 수득된 와인-적색 결정을 이후에 2일동안 50°C로 진공 건조 오븐에서 20 내지 30mbar(2 내지 3kPa)에서 건조시켰다. 원하는 생성물인 β-아포-8'-카로틴일의 결정률 82.7g를 수득하였다. 중량 수율은 사용된 β-아포-8'-카로틴일을 기준으로 95.2%이었다. HPLC 또는 칼-피셔(Karl-Fischer) 적정에 따른 생성물의 조성은 하기와 같다:

(전체-E) 이성체 : 94.7%

(Z) 이성체 : 1.5%

잔류 β-아포-8'-카로틴알 : 0.2%

물 : 0.2%

실시예 15몰루라로단 알데하이드의 제조방법

(E)-3-포르밀-2-부테닐]트리페닐포스포늄 클로라이드의 디메틸 아세탈을 제조하기 위하여, 상기 포스포늄 염 43.93g(0.1151mol)을 마그네틱 교반기와 아르곤 기화 장치를 갖춘 250mL들이 둥근바닥 플라스크에 넣고, 메탄을 66mL로 처리하였다. 메틸 오르토포르메이트 13.8mL(0.1266mol) 및 메탄올 중 p-몰루엔설폰산의 4.59% 용액 2.39mL(산 0.0006mol)을 약 25°C에서 교반하에 참가하였다. 혼합물을 25°C에서 교반하므로써 결정이 신속히 용액화되게 하였다. 임갈색 반응 용액을 1시간 더 교반시킨후, 29.37%의 메틸화 나트륨 용액 0.32mL(염기 0.0017mol)으로 알칼리성으로 만들었다.

위티그 반응을 수행하기 위해, β-아포-4'-카로틴알 50.00g(0.1036mol)을 교반기, 응축기, 온도계, 자동 공급 장치(도시마트) 및 아르곤 기화 장치를 갖춘 2.5L들이 설포화 플라스크에 넣었다. 이어서, β-아포-4'-카로틴일을 무수 이소프로판을 650mL에 혼탁시키고, 혼탁액을 65°C로 가열시켜 반쪽이는 적갈색 결정이 형성되었다. 이전 공정 단계로부터 새로 제조된 알칼리성 아세탈 용액을 참가하고, 무수 이소프로판을 100mL로 행구었다. 메틸화 나트륨 용액 23.29mL(염기 0.1266mol 함유)을 도시마트를 이용하여 30분이내에 공급하였다. 이후에, 디소 점성있는 반응 혼합물을 65°C에서 2시간동안 더 교반한후, 0.5N 황산 250mL(산 0.0625mol)을 도시마트를 이용하여 1시간이내에 65°C에서 공급하였다. 결정 슬러리는 이에 의해 점성이 발생하고 임갈색이 되었다. 이후, 오일 욕을 물 욕으로 바꾸고, 0.5N 수산화나트륨 용액 250mL(염기 0.1250mol)을 도시마트를 이용하여 20분 이내에 첨가하므로써 반응 혼합물을 20 내지 25°C로 냉각시켰다. 결정 슬러리를 40분동안 교반한후, 여과지를 갖는 슬롯 유리 흡입 필터위에서 여과시키고, 매회 이소프로판을 250mL로 2회 세척하였다. 습윤 흑갈색 결정을 수득하였다.

점제시키기 위해 습윤 결정물을 교반기, 환류 응축기, 온도계 및 아르곤 기화 장치를 갖춘 1.5L들이 설포화 플라스크에 넣고, 이소프로판을 750mL로 처리하였다. 혼합물을 교반하에 오일 욕을 사용하여 환류온도(83°C)까지 가열시켰다. 결정 슬러리를 1시간동안 환류 온도에서 교반시킨 다음 물 욕을 사용하여 25°C까지 냉각시키고 1시간동안 교반시켰다. 이후에, 혼탁액을 여과지를 갖는 슬롯 유리 흡입 필터위에서 흡입 여과시키고, 결정을 매회 이소프로판을 250mL를 사용하여 2회 및 매회 털이온수 250mL를 사용하여 3회 세척하였다. 생성된 결정물은 50°C 및 20mbar(2kPa)로 약 16시간동안 진공 건조 오븐에서 건조시켰다.

이러한 방식으로, 반쪽이는 흑색 결정의 원하는 생성물인 몰루라로단 알데하이드 53.84g를 수득하였다. 중량 수율은 사용된 β-아포-4'-카로틴일을 기준으로 94.7%이었다. HPLC 또는 기체 크로마토그래피(GC)에 따르는 생성물의 조성은 하기와 같다:

(전체 E)-몰루라로단 알데하이드: 96.8%

(Z)-몰루라로단 알데하이드: 0.9%

잔류 β-아포-4'-카로틴알: 0.2%

실시예 16크로세틴 디에틸 에스테르의 제조방법

2,7-디메틸-2,4,6-옥타트리엔-1,8-디알 16.45g(100mmol) 및 [3-에폭시카보닐-부트-2-에닐]트리페닐포스포

늄 클로라이드 93.5g(220mmol)을 기계적 교반기, 온도계, 적가 깔때기 및 질소 기화 장치를 갖춘 2.5ℓ 들이 4목-플라스크에 있는 무수 에탄을 750mℓ에 혼탁시켰다. 에틸화 나트륨 용액(에탄올 중 1.0M) 220mℓ(220mmol)을 실온에서 강하게 교반하면서 적기하였다. 반응 혼합물을 질소 기화기에 실온에서 약 12시간 동안 교반하였다.

생성된 적색 혼탁액을 전한 아세트산 약 2ℓ으로 처리하였다. 이후, 에탄올 370mℓ를 100 내지 110°C에서 오일 욕을 사용하여 반응물로부터 증류시켜 제거한 후, 이온 환경이 낮은 물 400mℓ을 첨가하였다. 이후, 혼탁액을 환류 온도(내부 온도 82°C)에서 10시간 더 교반시킨 후 냉육(내부 온도 3 내지 4°C)에서 2시간 동안 교반하였다. 침전물을 유리 흡입 필터위에서 분리하고, 냉육시킨 수성 에탄올(물 중 60%)으로 세척하였다. 50°C에서 약 16시간 동안 수분사 진공에서 건조시킨 후, 적색의 반결정질이며 다소 점성 있는 형태의 크로세틴 디에틸 에스테르 34g(조 생성물: 이론치의 약 88.5%의 수율)를 수득하였다.

상기의 조 생성물을 수성 에탄올(물 중 60%) 175mℓ에 혼탁시키고, 10시간 동안 질소 기화기에 100°C 및 21바이(2.1kPa)에서 이성체화시켰다. 결정질 생성물을 수 분사 진공에서 흡입하여 여과시키고, 전술한 바와 같이 수성 에탄올로 세척하였다. 약 16시간 동안 50°C로 수분사 진공에서 건조시킨 후, 적색 결정물로서 크로세틴 디에틸 에스테르 31.1g을 수득하였다. 용점: 208 내지 209°C.

수율: 이론치의 80.9%

HPLC: 90.4% (전체-E) 이성체

UV(E<sub>1</sub><sup>1</sup>): 3052cm<sup>-1</sup> (433nm에서 최대)

### 실시예 17

#### 디아포-4,4'-카로틴디일의 제조방법

[7-포르밀-3,7-디메틸-8-옥타-2,4,6-트리에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드의 디메틸 아세탈을 제조하기 위하여 그의 포스포늄 염 45.06g(0.099mmol)을 교반기, 온도계, 응축기, 자동 공급 장치(도시마트) 및 아르곤 기화 장치를 갖춘 2.5ℓ 들이 4목-설문화 플라스크에 넣었다. 플라스크의 내용물을 에탄올 190mℓ에 혼탁시키고, 이 혼탁액을 실온에서 교반하여 메틸 오르토메이트 12.94mℓ(0.1188mmol)로 처리하였다. 메틸올 중 p-톨루엔설휐산의 4.59% 용액 1.86ℓ을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 이로써 반응 용액은 오렌지-갈색으로 유지된다. 반응후에, 용액을 29.37%의 메틸화 나트륨 용액 0.210mℓ(염기 0.0014mmol 함유)으로 중화시켰다.

위티그 반응을 수행하기 위하여, 아세탈화시킨 후에 2,7-디메틸-2,4,6-옥타트리엔-1,8-디일 7.39g(0.045mmol) 및 이소프로판을 600mℓ를 상기 반응 용액에 실온에서 첨가하였다. 오렌지색 혼탁액을 수득하였다. 29.37%의 메틸화 나트륨의 용액 20.03mℓ(염기 0.0495mmol 함유)을 실온에서 30분이내에 상기 혼탁액에 공급하였다. 그 결과, 온도는 약 27°C까지 상승되고, 혼탁액은 암갈색으로 되었다. 반응 혼합물을 방지하여 실온에서 1.5시간 더 반응하게 하였다. 생성된 아세탈을 30분 이내에 0.5N 황산 395mℓ로 아세탈이 탈시켰다. 이후, 중화시키기 위해 0.5N 수산화나트륨 수용액 395mℓ를 교반하여 첨가하였다. 약 90분 동안 교반한 후, 갈색 결정 슬러리를 흡입하여 여과시키고 필터 캐이크를 차례로 이소프로판을과 탈이온수로 세척하였다. 생성된 흑갈색 결정을 약 16시간 동안 진공 건조 오븐에서 50°C 및 20 내지 30mbar(2 내지 3kPa)에서 건조시켰다. 이러한 방식으로 디아포-4,4'-카로틴디일 19.26g을 흑갈색 결정으로서 99% 보다 높은 중량 수율로 수득하였다. 조 생성물의 조성은 HPLC에 따르면 (전체-E) 이성체가 약 72%이고 (Z) 이성체는 약 19%이었다.

### 실시예 18

#### β-아포-8'-카로티노산 에틸 에스테르의 제조방법

β-아포-10'-카로틴일 18.83g(91.3%, 0.04565mmol)을 교반기, 온도계, 응축기, 적가 깔때기 및 아르곤 기화 장치를 갖춘 500mℓ 들이 4목-설문화 플라스크에 넣었다. (1-에톡시카보닐에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 24.16g(0.0545mmol) 및 에탄올 85mℓ를 교반하여 플라스크의 내용물에 첨가하였다. 에탄올 중 메틸화 나트륨 용액 74.0g(염기 0.054mmol 함유)을 생성된, 잘 교반되는 적색 혼탁액에 30분 이내에 첨가하였다. 첨가 중에 온도는 20 내지 26°C로 상승되고, 혼탁액은 점성을 갖게 되었다. 50°C에서 90분 동안 추가로 반응시킨 후, 반응 혼합물을 다시 물에 되었다. 아세트산 2ℓ로 처리한 다음 냉육을 사용하여 17°C로 냉각시켰다. 생성된 결정을 흡입하여 여과시키고 0°C에서 매회 에탄올 50mℓ를 사용하여 2회 세척하였다. 45°C 및 20 내지 30mbar(2 내지 3kPa)에서 진공 건조 오븐에서 결정을 건조시킨 후, 암적색 결정 16.6g을 수득하였다. 이는 β-아포-10'-카로틴일을 기준으로 71.2% 수율에 해당하였다. (전체-E)-β-아포-8'-카로티노산 에틸 에스테르의 조 생성물의 함량은 HPLC에 따르면 90%이었다.

### 실시예 19

#### 클로로로단의 제조방법

β-아포-8'-카로틴일 10.0g(0.024mmol)을 교반기, 온도계, 환류 응축기 및 아르곤 기화장치를 갖춘 1.5ℓ 들이 4목-설문화 플라스크에 있는 이소프로판을 130mℓ에 혼탁시켰다. 혼탁액을 환류 온도(100°C의 오일 욕에서 약 83°C)까지 가열시켰다. [7-에톡시카보닐-3,7-디메틸-2,4,6-헵타트리에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드 14.04g(0.0276mmol)을 이소프로판을 80mℓ에 용해시키고, 100mℓ 들이 해밀頓 주사기로 빨아들였다. 포스포늄 염 용액(총량의 10%) 9mℓ를 환류 온도에서 끓는 β-아포-8'-카로틴일의 미리 제조된 혼탁액에 첨가하였다. 이후, 나머지 포스포늄 염 용액을 약 100분내에 공급시키고, 에틸화 나트륨 용액을 동시에 약 2시간 이내에 공급하였다. 첨가를 끝낸 후, 혼합물을 환류 온도에서 30분 동안 더 교반하였다.

이후에, 혼합물을 60°C의 내부 온도까지 냉각시키고, 이소프로판을 150mℓ를 첨가하고, 중간물질로서 형성된 물루리로단 에틸 에스테르의 비누화를 위해 탈이온수 12.8mℓ 중 수산화칼륨 3.75g(0.0568mmol)의 용액을

첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 환류 온도(80°C)까지 가열시키고, 2시간동안 반응하도록 방치하였다. 비누화 동안에 혼탁액의 점성을 변화하여 교반 속도는 적절한 조정을 요구하게 된다.

비누화를 마친 후, IN 황산 127mL을 첨가하고 혼합물을 1시간동안 80°C의 내부 온도로 교반하였다. 이후에 이소프로판을 570mL을 첨가한 후, 혼합물을 17시간동안 81.5°C의 내부 온도로 교반시키고 혼탁액을 다시 얼음/물 욕을 사용하여 20°C로 냉각시켰다. 생성된 보라색 결정을 흡입하여 여과시키고 이소프로판을 및 물이온수로 차례로 세척하였다.

습윤 조 롤루라로딘 31.6g을 수득하였다.

습윤 조 롤루라로딘은 정제하기 위해 물 및 아세톤중에서 차례로 분해시켰다.

조 롤루라로딘을 교반기, 온도계, 환류 증축기 및 아르곤 기화장치를 갖춘 1L들이 플라스크에 있는 탈이온수 600mL에 혼탁시켰다. 이 혼탁액을 120°C의 오일 욕을 이용하여 환류 온도(99°C)까지 가열하고 이 온도에서 2시간동안 교반하였다. 이후, 얼음/물 욕을 이용하여 20°C로 냉각시키고, 결정물을 흡입하여 여과시켰다. 생성된 결정을 탈이온수 및 이어서 아세톤으로 세척하였다. 아세톤-습윤 롤루라로딘 21.7g을 수득하였다. 추가의 정제를 위해, 아세톤-습윤 롤루라로딘을 교반기, 온도계, 환류 증축기 및 아르곤 기화장치를 갖춘 1.5L들이 설문화 플라스크에 있는 아세톤 600mL에 혼탁시켰다. 이후 혼탁액을 80°C의 오일 욕을 이용하여 환류 온도(57°C)까지 가열하고, 이 온도에서 2시간동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 얼음/물 욕을 이용하여 20°C로 냉각시켰다. 결정을 흡입하여 여과하고, 이 세톤으로 세척하였다. 롤루라로딘 11.44g(β-아포-8'-카로틴일을 기준으로 84.4% 수율)을 보라색 결정으로 수득하였고, 이중 (전체-E)-롤루라로딘 함량은 HPLC에 따르면 99.7% 이었다.

#### 실시예 20

##### β-아포-8'-카로티노산 에틸 에스테르의 제조방법

β-아포-12'-카로틴일 35.16g과 [(E)-3-에폭시카보닐-부트-2-에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드 54.24g을 이소프로판을 200mL에 혼탁시켰다. 혼탁액을 약 30°C로 기온시켰다. 여기에 메틸화 나트륨 고형분 총 6.46g을 15분 이내에 첨가하고, 이소프로판을 15mL로 험구었다. 2시간이내에 50°C까지 가열시키므로써 반응을 완료시켰다. 이어서, 물 215mL를 첨가하고, 혼합물을 황산으로 중화시키고, 14시간동안 환류 조건하에서 이성체화시켰다. 이후, 혼합물을 기온하에 여과시키고, 수성 이소프로판으로 세척하고, 감압(20mbar, 2kPa)하에 45°C에서 건조시켰다. β-아포-8'-카로티노산 에틸 에스테르 43.88g을 결정물로서 수득하였다. 이는 β-아포-12'-카로틴일을 기준으로 95.3%의 수율에 해당한다. β-아포-8'-카로티노산 에틸 에스테르의 모든 이성체의 결정물 함량은 98%에 이른다.

#### 실시예 21

##### 뉴로스포리잔틴 에틸 에스테르(β-아포-4'-카로티노산 에틸 에스테르)의 제조방법

β-아포-12'-카로틴일 17.58g과 [7-에폭시카보닐-3,7-디메틸-2,4,6-헵타트리에닐]트리페닐포스포늄 클로라이드 30.53g을 아르곤-기화되는 플라스크중 에탄올 400mL에 혼탁시켰다. 에탄올중 에틸화 나트륨의 18.1% 용액 23.69mL를 교반하에 0 내지 10°C에서 5분이내에 첨가하였다. 이후 반응은 먼저 10 내지 15°C에서 30분동안 완결시킨 다음 25 내지 30°C에서 90분동안 완결시켰다.

생성된 혼탁액을 1% 황산 2.5mL로 차라한 다음 환류 온도에서 17시간동안 끊었다(욕 온도 95°C, 내부 온도 76°C).

생성된 암적색 혼탁액을 냉각시키고, 결정을 흡입하여 여과시키고 25°C에서 매회 에탄올/물(1:1) 40mL로 6회 및 매회 에탄올 40mL로 2회 연속하여 세척하였다. 보라색-적색 결정을 이어서 45°C 및 20 내지 30mbar(2 내지 3kPa)에서 약 16시간동안 진공 건조 오븐에서 건조시켰다.

이러한 방식으로 뉴로스포리잔틴 에틸 에스테르 21.2g을 수득하였고, 이는 β-아포-12'-카로틴일을 기준으로 80.3%의 수율에 해당한다. (전체-E) 뉴로스포리잔틴 에틸 에스테르의 결정물 함량은 99.6%에 이른다.

#### 별명의 효과

본 별명의 방법에 따르면, 모든 반응물 및 이에 의해 제조되는 카로티노이드가 둘다 반응 매질에 그다지 용해되지 않는 방식으로 극성 반응 매질중에서 실시되는 위티그(Wittig) 반응에 의해 카로티노이드를 제조할 수 있으며, 이때 더욱 능축된 반응 혼합물을 사용할 수 있고 용매의 재생 및 일반적으로는 반응 절차가 더욱 단순해지며 할로겐화 탄화수소와 같은 독성 면에서 허용되지 않는 용매를 사용하지 않아도 된다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

모든 반응물 및 이에 의해 제조되는 카로티노이드가 반응 매질에 거의 용해되지 않는 방식으로 극성 반응 매질에서 위티그 반응을 실시하는 것을 포함하는, 위티그 반응에 의한 카로티노이드의 제조방법.